

опосредуются через активацию растворимой гуанилатциклазы и являются эндотелий-независимыми.

Литература

1. Brouard S., Otterbein L.E., Anrather J. et al. Carbon Monoxide Generated by Heme Oxygenase 1 Suppresses Endothelial Cell Apoptosis // J. Exp. Med. – 2000. – 192, № 7. – P. 1015-1026.
2. Morse D., Pische S.E., Zhou Z. et al. Suppression of inflammatory cytokine production by carbon monoxide involves the JNK pathway and AP-1 // J. Biol. Chem. – 2003. – 278, Issue 39. – p. 36993-36998
3. Paredi P., Biernacki W., Invernizzi G. et al. Exhaled carbon monoxide levels elevated in diabetes and correlated with glucose concentration in blood: a new test for monitoring the disease? // Chest. – 1999. – 116, №4. – p. 1007-1011.
4. Verma A., Hirsch D.J., Glatt C.E., et al. Carbon monoxide: a putative neural messenger // Science. – 1993. – 259, Jan 15 (5093). – P. 381-384.
5. Wang R. Resurgence of carbon monoxide: an endogenous gaseous vasorelaxing factor // Can. J. Pharmacol. – 1998. – 76, p.1. – P. 1-15.
6. Yamaya M, Sekizawa K, Ishizuka S, Monma M, Sasaki H. Exhaled carbon monoxide levels during treatment of acute asthma // Eur. Respir. J. 1999. – 13, №4. – p. 757-760.

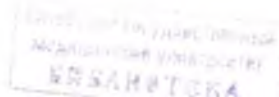
АДАПТАЦИЯ К КОРОТКИМ СТРЕССОРНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЯМ ПРЕДУПРЕЖДАЕТ ПОСТСТРЕССОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КАТФ-КАНАЛОВ

Лазуко С.С., Солодков А.П.

***УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов ме-
дицинский университет», Беларусь***

КАТФ-каналы не только способны отвечать на изменения внутриклеточного метаболизма, но и также могут активироваться при воздействии на них различных эндогенных медиаторов, таких как простагландины, агонисты бета-адренорецепторов, аденозин [7]. Известно, что функциональная активность КАТФ-каналов при стрессе подавляется [5] и взаимосвязана с присутствием эндотелия.

Адаптация животных к коротким стрессорным воздействиям, ограничивая активность перекисного окисления липидов и гиперпродукцию монооксида азота предупреждает развитие постстрессорной гипотонии сосудов сердца и ослабление сократительной функции миокарда [1,2,4,6]. Однако не изученным остается вопрос о возмож-



ности использования адаптации к коротким стрессорным воздействиям с целью предупреждения или ограничения подавления активности $K_{AT\Phi}$ -каналов после длительной иммобилизации

Цель: выяснить характер влияния блокатора $K_{AT\Phi}$ -каналов глибенкламида на ауторегуляцию коронарного потока в изолированных сердцах крыс, при адаптации к коротким стрессорным воздействиям и возможности использования данного метода адаптаций для профилактики или ограничения постстрессорных изменений активности $K_{AT\Phi}$ -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов.

Материал и методы исследования

Опыты были проведены на изолированных сердцах 44 крысах – самках, в полость левого желудочка которых вводили латексный баллончик (для определения развиваемого внутрижелудочкового давления), соединенный с электроманометром. Каждый эксперимент состоял из двух этапов. На первом этапе сердце перфузировали раствором Кребса - Хензеляйта, на втором – этим же раствором, но с добавлением глибенкламида (1 мкМ) или его сочетания с другими блокаторами. В ходе опыта перфузионное давление ступенчато повышали от 40 до 120 мм рт. ст. с шагом в 20 мм рт. ст. (коронарная ауторегуляция).

Адаптацию к коротким стрессорным воздействиям проводили по следующей схеме: крысу, помещенную в пластиковую клетку, погружали в воду температурой 22-23⁰ С в первый день на 5 минут, во второй на 10 минут, в третий на 15. После двухдневного перерыва процедуру повторяли вновь по той же схеме. Затем через сутки животных брали в эксперимент. Стресс вызывали фиксацией крыс на спине в течение 6 часов. Цифровой материал обработали общепринятыми методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и программы “Statistica 6.0”.

Результаты исследований и их обсуждение

После адаптации животных к коротким стрессорным воздействиям объемная скорость коронарного потока (ОСКП), индекс ауторегуляции (ИА) не отличались от контроля, максимальный гиперемический коронарный поток (МГКП), определяемый при перфузионном давлении 80 - 120 мм рт.ст., был на 12-20% выше чем в контроле, коронарный расширительный резерв (КРР) не изменялся, развиваемое внутрижелудочковое давление (РВД) так же не отличалось от контрольных показателей.

Введение в коронарное русло изолированного сердца крыс, адаптированных к коротким стрессорным воздействиям глибенкламида, сопровождалось снижением объемной скорости коронарного потока в среднем на 21% (для сравнения в контроле на 29%) и увеличением индекса ауторегуляции при перфузионном давлении 60 и 80 мм рт.ст. на 63%, снижением МГКП на 22% (в контроле на 33-35%), КРР при этом достоверно не изменялся. РВД снижалось на 15% (что в 2 раза ниже, чем в контроле).

После перенесенного 6-часового иммобилизационного стресса, как уже нами было описано [3], ОСКП увеличилась при перфузионном давлении от 80 до 120 мм рт.ст. на 15-29%, ИА уменьшался на 17-40%, МГКП не изменялся, а КРР снижался при перфузионном давлении от 80 и 120 мм рт.ст. на 10-12% соответственно из-за возрастания исходной объемной скорости коронарного потока. Под влиянием иммобилизации развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось на 33-28% при перфузионном давлении от 40 до 80 мм рт.ст. по сравнению с контролем, а интенсивность перфузии увеличилась на 54%, что свидетельствовало о развитии явления гиперперфузии миокарда, вызванной постстрессорным нарушением способности коронарных сосудов к ауторегуляции [3].

Введение в коронарное русло изолированного сердца крыс, перенесших 6-часовую иммобилизацию глибенкламида, сопровождалось снижением объемной скорости коронарного потока в среднем на 27,6% (то есть в той же степени, как и в контроле), увеличением индекса ауторегуляции при перфузионном давлении 60 и 100 мм рт.ст. на 24-50%, уменьшением максимального гиперемического коронарного потока на 22-28% (для сравнения в контроле – на 33-35%), коронарный расширительный резерв, как и в контроле не изменялся. Под влиянием глибенкламида в группе животных, перенесших иммобилизацию, развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось всего лишь на 13% (в контроле на 29%) и достигало уровня развиваемого внутрижелудочкового давления, обнаруженного в контрольной группе крыс, в коронарное русло которых вводили глибенкламид.

У адаптированных к коротким стрессорным воздействиям животных перенесших 6-ти часовой иммобилизационный стресс ОСКП, индекс ауторегуляции не отличались от контрольных показателей. Максимальный гиперемический коронарный поток был выше контрольных показателей на 12-20%, то есть такой же, как и в группе «адаптация», коронарный расширительный резерв достоверно не изменялся, развиваемое внутрижелудочковое давление при перфузионном давлении от 80 до 120 мм рт.ст. в среднем было выше на 12% по

сравнению с группой «контроль».

Интрокоронарное введение глибенкламида снижало ОСКП адаптированных и перенесших стресс животных в среднем на 27%, то есть в той же мере что и в контроле, а так же сопровождалось повышением индекса ауторегуляции в среднем на 32% при перфузионном давлении 80-120 мм рт.ст., снижением МГКП в среднем на 24%, коронарный расширительный резерв при этом состоянии достоверно не изменялся. Под влиянием глибенкламида в группе животных, перенесших иммобилизацию и адаптацию к коротким стрессорным воздействиям, развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось всего лишь на 19% при перфузионном давлении 80-120 мм рт.ст. (в контроле на 29%).

На фоне введения глибенкламида, в изолированных сердцах с поврежденным эндотелием, у адаптированных животных наблюдалось снижение ОСКП в среднем на 39% (что на 16% выше, чем в изолированных сердцах адаптированных животных в условиях интактного эндотелия), снижение МГКП в среднем на 33%, а РВД на 16% при этом индекс ауторегуляции увеличивался при перфузионном давлении 60-80 мм рт.ст. на 16-23%, КРР достоверно не изменялся.

Удаление эндотелия сапонином полностью устраняло характерное для стресса увеличение объемной скорости коронарного потока. При этом величины индекса ауторегуляции, максимального гиперемического коронарного потока, коронарного расширительного резерва были сопоставимы с данными, полученными после повреждения эндотелия коронарных сосудов контрольных сердец. В то же время, сапонин не оказал влияние на характерное для стресса падение развиваемого внутрижелудочкового давления. Действие глибенкламида на фоне сапонины в изолированных сердцах крыс, перенесших стресс, оказалось достоверно менее выраженным не только при перфузионном давлении 40 и 60 мм рт.ст., как в условиях действия сапонины в контроле, но и при перфузионном давлении 100 мм рт.ст. Это привело к тому, что в этих условиях под влиянием глибенкламида объемная скорость коронарного потока уменьшалась в среднем всего на 19% (для сравнения, в контроле на 29%). При этом индекс ауторегуляции возрастал при подъеме перфузионного давления от 60 до 80 мм рт.ст. на 70%, а при подъеме перфузионного давления от 80 до 100 уменьшался на 24%. Максимальный гиперемический коронарный поток в этой группе крыс снижался на 23% (в контроле на 33%), коронарный расширительный резерв не изменялся по сравнению с группой «стресс+сапонин». В условиях повреждения эндотелия развиваемое внутрижелудочковое давление под влиянием глибенкламида снижа-

лось на 24% (в контроле на 29%), однако при этом интенсивность перфузии миокарда не отличалась от контрольных величин.

Интрокоронарное введение блокатора K_{ATP} -каналов в денудированные изолированные сердца крыс адаптированных к коротким стрессорным воздействиям и перенесших длительную иммобилизацию сопровождалось снижением ОСКП на 27% (как и в контроле), и увеличением индекса ауторегуляции при перфузионном давлении 60 и 100 мм рт.ст. в среднем на 52% (в той же степени, как и в группе «стресс+глибенкламид» с интактным эндотелием), снижением МГКП в среднем на 28%, РВД на 39% (что на 10% выше, чем в контроле и на 26% выше, чем при стрессе), КРР увеличивался при перфузионном давлении 80 и 120 мм рт.ст. на 7-20%.

На основании полученных данных можно заключить, что после адаптации к коротким стрессорным воздействиям активность K_{ATP} -калиевых каналов гладкомышечных клеток возрастает, однако, при этом состоянии эндотелиоциты оказывают выраженное ингибирующее влияние на их функцию.

Известно, что в процессе адаптации к коротким стрессорным воздействиям существенно возрастает синтез монооксида азота, который играет важную роль в активации защитных эффектов адаптации [1]. Это согласуется с гипотезой о том, что K_{ATP} -каналы чрезвычайно чувствительны к уровню образования NO. Таким образом, вероятной причиной снижения активности K_{ATP} -каналов при адаптации может быть как прямое действие NO на их функцию, так и возникающая под влиянием монооксида азота активация синтеза протекторных белков, антиоксидантных ферментов, простагландинов и др. т.е. веществ, которые также самостоятельно могут оказывать выраженное влияние на тонус коронарных сосудов. Через изменение активности K_{ATP} -калиевых, адаптация к коротким стрессорным воздействиям полностью предупредила вызванное иммобилизационным стрессом снижение ОСКП, ИП и РВД. В этой группе животных эффект глибенкламида на ОСКП, ИА оказался таким же, как в контроле. Однако в отношении МГКП и РВД он оставался выражен в меньшей степени.

Повреждение эндотелия сапонином в изолированных сердцах крыс, перенесших стресс после адаптации изменило эффективность действия глибенкламида на ОСКП и ИА, но восстановило его влияние на МГКП и РВД.

Вывод: таким образом, на основании полученных данных можно полагать, что, во-первых, в процессе адаптации сохраняется существующая в норме отрицательная обратная взаимосвязь между образованием монооксида азота и активностью K_{ATP} -каналов;

во-вторых, адаптация к коротким стрессорным воздействиям полностью предупреждает снижение активности K_{ATP} -каналов выявляемое по изменению влияния глибенкламида на констрикторные реакции (ауторегуляция), незначительно влияет на снижение эффективности глибенкламида в отношении дилататорных реакций (реактивная гиперемия).

Литература

1. Вовлечен ли оксид азота в адаптационную защиту органов от стрессорных повреждений? / Маленюк Е.Б., Аймашева Н.П., Манухина Е.Б. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т.126., №9. – С. 274-277.
2. Новикова, Е.Б. Об ауторегуляции в коронарной системе / Е.Б.Новикова // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 1972.-Т.58, N 1.- С. 61-72.
3. Солодков, А.П. Изменение активности эндотелиоцитов коронарных сосудов под влиянием стресса / Солодков А.П., Божко А.П. // Рос. физиол.журн.им. И.М. Сеченова. – 1994. – Т.80, №4. – С.64-72.
4. Солодков, А.П. К механизму развития изменений ауторегуляции коронарного кровотока у крыс с различной чувствительностью к стрессу / А.П.Солодков, И.Ю. Щербинин // Рос.физиол.журн.им. И.М. Сеченова. – 2002. – Т.88, №2. – С.166-175.
5. Солодков, А.П. Участие ATP -чувствительных калиевых каналов в ауторегуляции коронарного кровотока при ограничении двигательной активности крыс / А.П. Солодков, Лазуко С.С. // Рос.физиол.журн.им. И.М. Сеченова.-2005.- Т.91, №10.-С.1149-1161.
6. Blockade of vascular ATP -sensitive potassium channels reduces the vasodilator response to ischaemia in humans / Bijlstra PJ, den Arend JA, Lutterman JA, Russel FG, Thien T, Smits P. // Diabetologia. – 1996. – Vol.39. – P.1562–1568.
7. Dart C. Adenosine-activated potassium current in smooth cells isolated from the pig coronary artery / Dart C, Standen N.B. // J. Physiol. – 1993. – Vol.471. – P. 767-786.

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ НИМИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Манак Н.А., Карпова И.С., Буко И.В.

*Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
Беларусь*

В последнее время атеросклероз однозначно рассматривается как хронический воспалительный процесс, а ключевую роль на всех стадиях его развития играют окисленные липопротеиды низкой плотно-